



AN

19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

12 Off nl gungsschrift  
10 DE 197 42 014 A 1

21 Aktenzeichen: 197 42 014.1  
22 Anmeldetag: 24. 9. 97  
43 Offenlegungstag: 25. 3. 99

51 Int. Cl.<sup>6</sup>:  
C 07 C 211/42  
C 07 C 211/62  
C 07 C 259/12  
C 07 C 279/06  
A 61 K 31/17  
A 61 K 31/40  
A 61 K 31/535  
A 61 K 31/415  
C 07 D 211/58  
C 07 D 227/02  
C 07 D 247/00  
C 07 D 295/06

DE 197 42 014 A 1

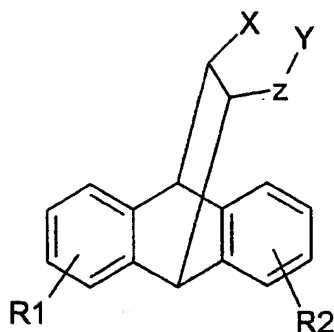
// A61K 31/155, 31/135, 31/14, 31/13, 31/445, 31/44, 31/435, C07D 521/00, 213/74, 233/20, 209/56

71 Anmelder:  
Roche Diagnostics GmbH, 68305 Mannheim, DE

72 Erfinder:  
Friebe, Walter-Gunar, Dipl.-Chem. Dr., 68165  
Mannheim, DE; Tibes, Ulrich, Prof. Dr., 60599  
Frankfurt, DE; Scheuer, Werner, Dipl.-Bio.-Chem.  
Dr., 82393 Iffeldorf, DE

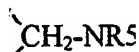
Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- 54 Neue Tetracyclen, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel  
57 Die Erfindung betrifft Tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexa-  
deca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaenderivate der allgemeinen  
Formel I



(I),

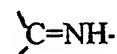
in welcher  
R1 und R2 gleich oder verschiedenen Wasserstoff oder ein  
Halogenatom,  
X Wasserstoff und  
Y eine Gruppe -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> oder eine Gruppe -N<sup>+</sup>CH<sub>3</sub>R<sub>3</sub>R<sub>4</sub> be-  
deuten oder  
X und Y gemeinsam eine Gruppe



bilden und  
Z für eine



Gruppe oder eine



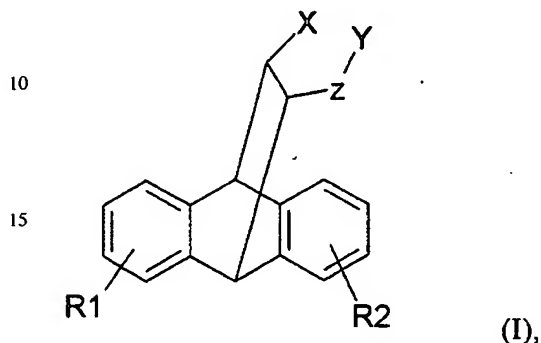
Gruppe steht.

DE 197 42 014 A 1

## Beschreibung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Tetracyclen, Verfahren zu deren Herstellung und Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten.

Die Erfindung betrifft Tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaenderivate der allgemeinen Formel I



in welcher

R1 und R2 gleich oder verschiedenen Wasserstoff oder ein Halogenatom,

X Wasserstoff und

Y eine Gruppe-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> oder eine Gruppe-N<sup>+</sup>CH<sub>3</sub>R<sub>3</sub>R<sub>4</sub> bedeuten oder

X und Y gemeinsam eine Gruppe >CH<sub>2</sub>-NR<sub>5</sub> bilden und

Z für eine >CH<sub>2</sub>-Gruppe oder für eine >C=NH-Gruppe steht, wobei

R<sub>3</sub> Wasserstoff, eine niedere Alkylgruppe und

R<sub>4</sub> Hydroxyl, Carbamoyl, Amidino, Heteroaryl, N-Aralkylheteroaryl oder eine niedere Alkylgruppe bedeuten oder

R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring bilden, der gegebenenfalls durch ein weiteres Heteroatom unterbrochen sein kann und der gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert sein kann,

R<sub>5</sub> für Wasserstoff, eine Amidinogruppe oder einen gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome unterbrochenen Heterocyclus steht,

mit der Maßgabe, daß wenn R1 und R2 gleichzeitig Wasserstoff bedeuten

(a) R<sub>4</sub> nicht eine niedere Alkylgruppe bedeutet oder

(b) R<sub>5</sub> nicht Wasserstoff bedeutet oder

(c) R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> gemeinsam nicht einen unsubstituierten Piperidinring oder Morpholinring bilden

sowie deren physiologisch verträgliche Salze, Ester, optisch aktive Formen, Racemate sowie Derivate, die in vivo zu Verbindungen der allgemeinen Formel I metabolisiert werden können, sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln.

Die Verbindungen der Formel I weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere können sie die Aktivität von Phospholipasen hemmen. Sie eignen sich daher zur Behandlung akuter und chronischer, allergischer, nicht-allergischer und traumatischer entzündlicher Erkrankungen, wie beispielsweise rheumatische Arthritis, Osteoarthritis, ulcerative Colitis, akute Pankreatitis, Kontaktdermatitis, entzündliche und allergische Atemwegserkrankungen, septischer Schock, allergischer Schock, Serumkrankheit, Autoimmunerkrankungen, graft-versus-host-Reaktionen, host-versus-graft-Erkrankungen, ischämische oder thrombotische Erkrankungen, beispielsweise Coronarinfarkt oder Cerebralinfarkt.

Einige Verbindungen der Formel I mit pharmakologischer Wirkung sind bereits bekanntgemacht worden. Die Niederländische Anmeldung 6 412 205 (Chem. Abstr 63, 14787) beschreibt 11-Aminomethyl-9,10,-dihydro-9,10-ethanoanthracene mit antiemetischer und anästhetischer Wirkung. In J. Med. Chem. 10, 86 (1967) werden entsprechende Substanzen mit anticholinerger, hypotensiver, antihistaminischer und lokalanästhetischer Wirkung publiziert. Eine entzündungshemmende Wirkung, speziell eine Inhibierung von Phospholipasen, ist jedoch bisher nicht beschrieben worden.

Niederes Akyl bei den Resten R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und als Substituent bedeutet, wenn nicht anders angegeben für sich oder in Kombination mit Aryl oder Amino eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen.

Bevorzugte Reste sind der Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, tert.-Butyl-, n-Pentyl- oder der 3-Pentylrest.

Unter Aryl versteht man den Phenyl- oder Naphthylrest, die gegebenenfalls durch Halogen oder niederes Alkyl substituiert sein können. Bevorzugt ist der Phenylrest.

Unter Halogen versteht man Fluor, Chlor, Brom, oder Jod, vorzugsweise Chlor.

Unter den bei den Resten R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> genannten Heteroatomen versteht man N, O, S, vorzugsweise N oder O.

Unter N-Aralkylheteroaryl versteht man einen über das N-Atom an den Heterocyclus gebundenen Aralkylrest.

Unter den bei R<sub>4</sub> aufgeführten Heteroarylgruppen versteht man den Pyridinyl-, Piperidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder den Piperazinylrest. Bevorzugt ist der Pyridinyl-, Piperidinyl-, oder der Imidazolinyrest, insbesondere der 3- bzw. 4-Pyridinyl- oder der 3- bzw. 4-Piperidinyl- bzw. der 4,5-Dihydro-imidazol-2-yl-rest.

Unter dem bei R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind aufgeführten heterocyclischen Ringssystemen versteht man den Pyrrolidin, Pyrrol, Pyrazol, Imidazol, Pyridin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Pyran, Piperi-

din, Piperazin bzw. den Morpholinring. Bevorzugt sind der Pyrrolidin-, Morpholin- bzw. der Piperidinrest.

Substituenten des heterocyclischen Ringsystems das von R3 und R4 gemeinsam gebildet werden kann, sind neben allgemein üblichen Substituenten bevorzugt Benzamido, Benzylamino, Amino, Monoalkylamino oder Dialkylamino. Bevorzugt ist die einfache Substitution in 4-Position.

Heterocyclus bei dem Rest R5 bedeutet Pyrimidin, Pyridazin, Pyrazol, Pyrazin, Imidazol, Indazol oder Purin. Besonders bevorzugt ist jedoch der Imidazolrest.

Besonders bevorzugte Reste für R1 und R2 sind Wasserstoff und Chlor.

Besonders bevorzugter Rest für R3 ist Wasserstoff oder Methyl, R4 bedeutet besonders bevorzugt Carbamoyl, Amidino, N-Benzylaminopyridin, Piperidin, Pyridin, Methyl, Hydroxy oder Imidazolyl. R3 und R4 gemeinsam bedeuten besonders bevorzugt 4-Benzamidinopiperidin, 4-Benzylaminopiperidin, 4-Aminopiperidin, 4-Dimethylaminopiperidin, Pyrrolidin, Piperidin oder Morpholin. R5 bedeutet besonders bevorzugt Wasserstoff, Imidazol oder Amidino.

Außer den in den Beispielen genannten Verbindungen sind Gegenstand der Erfindung insbesondere alle Substanzen, die jede mögliche Kombination der in den Beispielen genannten Substituenten aufweisen.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel I erfolgt nach an sich bekannten Methoden, wie sie in der Literatur (z. B. in Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg Thime Verlag, Stuttgart, Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York) und in den in den Beispielen aufgeführten Literaturstellen beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, wie sie für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Weiterhin kann eine Verbindung der Formel I nach an sich bekannten Methoden in eine andere Verbindung der Formel I umgewandelt werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in welcher

a) R1, R2, X, Y und Z die angegebene Bedeutung haben und R4 oder R5 für Wasserstoff stehen, durch Reaktion mit einem aktivierten Kohlensäurederivat oder einem die Imidazolgruppe übertragenden Agens zu einer Verbindung der Formel I umsetzt, in der R4 oder R5 Carbamoyl, Amidino oder Imidazolyl bedeutet, oder

b) R1 und R2 die angegebene Bedeutung haben, X Wasserstoff bedeutet, Y für Wasserstoff oder eine nucleofuge Gruppe steht und Z eine Carbonylgruppe darstellt, durch Reaktion mit einem primären oder sekundären Amin und anschließende Reduktion zu einer Verbindung der Formel I umsetzt, in der Z für eine CH<sub>2</sub>-Gruppe und Y für NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> steht, oder

c) R1 und R2 die angegebene Bedeutung haben, X Wasserstoff bedeutet, Z eine Cyanogruppe darstellt und Y abwesend ist, mit Hydroxylamin oder einem Derivat hiervon zu einer Verbindung der Formel I umsetzt, in der Z eine >C=NH-Gruppe und R4 Hydroxyl bedeutet, oder

d) R1 und R2 die angegebene Bedeutung haben und X-Y-Z für eine Gruppe CO-NH-CO steht, durch Reduktion zu einer Verbindung der Formel I umsetzt, in der X-Y-Z eine Gruppe CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub> bedeutet,

und anschließend gewünschtenfalls eine Carbonylgruppe zu einer CH<sub>2</sub>-Gruppe reduziert, eine Arylmethylgruppe abgespalten oder ein tertiäres Stickstoffatom durch Alkylierung quaterniert sowie gegebenenfalls eine Base in ein pharmakologisch vertägliches Salz überführt oder aus einem Salz die freie Verbindung herstellt.

Die Verbindungen der Formel I können als Enantiomere und als Racemate vorkommen. Gegenstand der Erfindung sind sowohl die reinen Enantiomeren als auch die racemischen Gemische.

Als aktivierte Kohlensäurederivate kommen beispielsweise anorganische Isocyanate und Isoharnstoffderivate, die eine nucleofuge Gruppe tragen, in Frage.

Die Imidazolgruppe übertragende Agentien sind beispielsweise 1H-Imidazoline, die in 2-Stellung eine nucleofuge Gruppe tragen.

Nucleofuge Gruppen sind beispielsweise Halogenatome, die Azidogruppe, Alkoxygruppen, Aryloxygruppen, Alkylthiogruppen und Arylthiogruppen.

Als Reduktionsmittel finden vorzugsweise komplexe Metallhydride wie Natriumborhydrid und Lithiumaluminiumhydrid Verwendung.

Verbindungen der allgemeinen Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren enthalten und können dann in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen. Die optischen Isomere können nach an sich bekannten Methoden in die Enantiomere getrennt werden. Die beschriebenen Verfahren beziehen sich, wo immer sinnvoll auf Trennung von Endstufen und/oder Vorstufen. Entweder werden aus den racemischen Gemischen durch Umsetzung mit einer optisch aktiven Säure wie z. B. D- oder L-Weinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure oder Camphersulfonsäure bzw. einem optisch aktiven Amin wie z. B. D- oder L- $\alpha$ -Phenylethylamin, Ephedrin, Chinidin oder Cinchonidin diastereomere Salze gebildet, die durch Kristallisation getrennt werden können, oder die optischen Isomere werden per HPLC getrennt. Eine weitere Möglichkeit optische Isomere zu trennen besteht während der Synthese in einer enzymatischen Trennung.

Als pharmakologisch vertägliche Salze kommen insbesondere Salze mit nichttoxischen anorganischen oder organischen Säuren wie z. B. Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Bromwasserstoffsäure, Essigsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, Malonsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure oder Diaminocapronsäure sowie gegebenenfalls Alkali-, Erdalkali- und Ammoniumsalze in Frage.

Die Salze erhält man in üblicher Weise z. B. durch Neutralisation der Verbindungen der Formel I mit den entsprechenden Säuren oder Laugen. Sie werden in der Regel durch Umfällen aus Wasser/Aceton gereinigt.

Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I in an sich bekannter Weise mit geeigneten pharmazeutischen Trägersubstanzen, Aroma-, Geschmacks- und Farbstoffen gemischt und beispielsweise als Tabletten oder Dragees ausgeformt oder unter Zugabe entsprechender Hilfsstoffe in Wasser oder Öl, wie z. B. Olivenöl, suspendiert oder gelöst.

Die Substanzen der allgemeinen Formel I können in flüssiger oder fester Form oral oder parenteral appliziert werden. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler und/oder Puffer enthält. Derartige Zusätze sind z. B. Tartrat- oder Boratpuffer, Ethanol, Dimethylsulfoxid, Komplexbildner (wie Ethylendiamintetraessigsäure), hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyethylenoxid) zur Viskositätsregulierung oder Polyethylenderivate von Sorbitanhydriden.

Feste Trägerstoffe sind z. B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäure, höhermolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole).

Für die orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten. Für die äußerliche Anwendung können die erfindungsgemäßen Substanzen I auch in Form von Pudern und Salben verwendet werden. Sie werden dazu z. B. mit pulverförmigen, physiologisch verträglichen Verdünnungsmitteln bzw. üblichen Salbengrundlagen vermischt.

Die verabreichte Dosis hängt vom Alter, der Gesundheit und dem Gewicht des Empfängers, dem Ausmaß der Krankheit, der Art gleichzeitiger gegebenenfalls durchgeführter weiterer Behandlungen, der Häufigkeit der Behandlungen und der Art der gewünschten Wirkung ab. Üblicherweise beträgt die tägliche Dosis der aktiven Verbindung 0.1 bis 50 mg/kg Körpergewicht. Normalerweise sind 0.5 bis 40 und vorzugsweise 1.0 bis 20 mg/kg/Tag in einer oder mehreren Anwendungen wirksam, um die gewünschten Resultate zu erhalten.

Außer den in den Beispielen genannten Substanzen sind im Sinne der Erfindung die folgenden Verbindungen bevorzugt:

1-{3,10-Dichlor-tetracyclo [6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-ylmethyl}-4-amino-piperidin-hydrochlorid

1-Benzyl-4-{3,10-dichlor-tetracyclo [6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl-amino}-piperidin-hydrochlorid

4-{3,10-Dichlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-ylmethyl-amino}-piperidin-hydrochlorid

1'-{Tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl}-1,4'-bipiperidin

1'-{3,10-Dichlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl}-1,4'-bipiperidin.

Die folgenden Beispiele legen die Erfindung exemplarisch dar, ohne sie jedoch darauf einzuschränken:

#### Beispiel 1

N-{Tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl}harnstoff

Eine Lösung von 2.85 g (10 mmol) {Tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl}-amin-hydrochlorid (J. Org. Chem. 42, 1131 (1977)) in 200 ml heißem Wasser wird mit 1.21 g (15 mmol) Kaliumcyanat versetzt und 1 h zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen isoliert man durch Filtration 2.4 g (86% d. Th.) der Titelverbindung vom Schmp. 182–184°C.

#### Beispiel 2

N-{Tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl}guanidin

Eine Mischung aus 3.8 g (16.4 mmol) {Tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl}-amin und 3.1 g (18 mmol) S-Methylisothioharnstoff-hydrobromid in 30 ml n-Propanol wird unter Stickstoff 5 h zum Rückfluß erhitzt, abgekühlt, mit Diethylether versetzt, mit Wasser extrahiert, der Extrakt alkalisch gestellt, mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase getrocknet, eingengt und mit Diethylether verrieben. Man isoliert 2.0 g (44% d. Th.) Titelverbindung vom Schmp. 128–130°C.

#### Beispiel 3

1-{Tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl}-4-benzamido-piperidin

Eine Mischung aus 4.8 g (20 mmol) {Tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl}-carbaldehyd (Bull. Soc. Chim. France 1964, 550), 4.0 g (20 mmol) 4-Benzamido-piperidin, 100 ml Toluol und 0.2 g p-Toluolsulfonsäure wird 2 h am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Darauf engt man ein, nimmt in 100 ml Methanol auf, trägt zweimal je 0.96 g Natriumborhydrid ein und erwärmt jeweils 1 h zum Rückfluß. Man engt ein, nimmt den Rückstand in Ethylacetat auf, wäscht mit Wasser, trocknet die organische Phase und chromatographiert an Kieselgel. Mit Isohexan/Ethylacetat 3 : 1 eluiert man 5.8 g (69% d. Th.) Titelverbindung vom Schmp. 168–170°C.

#### Beispiel 4

1-{Tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl}-4-benzylamino-piperidin-hydrochlorid

Zu einer Suspension von 1.5 g Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml Tetrahydrofuran tropft man eine Lösung von 5.4 g (12.8 mmol) der Verbindung des Beispiels 3 in 50 ml Tetrahydrofuran, erwärmt anschließend 3 h zum Rückfluß, versetzt mit Kochsalzlösung, filtriert, trocknet das Filtrat und engt ein. Nach Versetzen der methanolischen Lösung mit überschüssiger etherischer Chlorwasserstoffsäure isoliert man 5.1 g (98% d. Th.) Titelverbindung als Rohprodukt.

## Beispiel 5

1-{Tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl}-4-amino-piperidin-hydrochlorid

5.0 g (12.3 mmol) Verbindung des Beispiels 4 werden in 50 ml Methanol über 1 g 10-proz. Palladiumkohle bei 50°C und 1 bar Wasserstoffdruck hydriert. Man filtriert, engt ein und chromatographiert an Kieselgel. Mit Ethylacetat/Methanol 1 : 1 eluiert man 2.9 g der gesuchten Verbindung. Nach Verreiben mit Aceton verbleiben 2.3 g (60% d. Th.) Titelverbindung vom Schmp. 225–230°C.

## Beispiel 6

1-Benzyl-4-{tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-ylmethyl-amino}-piperidin-hydrochlorid

In analoger Weise wie in Beispiel 3 beschrieben erhält man aus {Tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl}-carbaldehyd und 4-Amino-1-benzyl-piperidin in 80% Ausbeute die Titelverbindung als Rohprodukt.

## Beispiel 7

4-{Tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methylamino}-piperidin-hydrochlorid

In analoger Weise wie in Beispiel 5 beschrieben erhält man aus der Verbindung des Beispiels 6 in 89% Ausbeute die Titelverbindung vom Schmelzpunkt 226–228°C.

## Beispiel 8

1-{Tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl}-4-dimethylamino-piperidin-hydrochlorid

In analoger Weise wie in Beispiel 3 beschrieben erhält man aus {Tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl}-carbaldehyd und 4-Dimethylamino-piperidin die Titelverbindung in 65% Ausbeute als amorphen Feststoff.

## Beispiel 9

4-{Tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methylamino}-pyridin

In analoger Weise wie in Beispiel 4 beschrieben erhält man durch Reduktion von 4-{Tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-carbonylamino}-pyridin und anschließenden Verreiben mit Diethylether die Titelverbindung mit 71% d. Th. vom Schmp. 164–166°C.

Der vorstehend eingesetzte Ausgangsstoff kann wie folgt erhalten werden:  
Eine Mischung aus 5.4 g (20 mmol) {Tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl}-carbonylchlorid (J. Am. Chem. Soc 94, 1193 (1972)) und 4.7 g (50 mmol) 4-Aminopyridin in 50 ml Tetrahydrofuran wird 1 h bei Raumtemperatur und 2 h unter Rückfluß gerührt, anschließend filtriert und das Filtrat an Kieselgel chromatographiert. Nach Elution mit Ethylacetat erhält man 2.5 g {Tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-carbonylamino}-pyridin (38% d. Th.) vom Schmp. 217–219°C.

## Beispiel 10

4-{3,10-Dichlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-ylmethyl-amino}-pyridin

In analoger Weise wie in Beispiel 9 beschrieben erhält man die Titelverbindung vom Schmp. 322–325°C mit 61% Ausbeute durch Reduktion der aus {3, 10-Dichlortetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl}-carbonylchlorid (Tetrahedron 28, 1435 (1972)) und 4-Amino-pyridin erhältlichen Carbonylamino-Verbindung.

## Beispiel 11

{3,10-Dichlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-ylmethyl}-dimethylamin

In analoger Weise wie in Beispiel 9 beschrieben erhält man die Titelverbindung vom Schmp. 88–90°C mit 64% Ausbeute durch Reduktion der aus {3,10-Dichlortetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl}-carbonylchlorid und Dimethylamin erhältlichen Carbonylamino-Verbindung.

## Beispiel 12

N-{3,10-Dichlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-ylmethyl}-piperidin

In analoger Weise wie in Beispiel 9 beschrieben erhält man die Titelverbindung als amorphen Feststoff mit 40% Ausbeute durch Reduktion der aus {3,10-Dichlortetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl}-carbonylchlorid und Piperidin erhältlichen Carbonylamino-Verbindung.

## Beispiel 13

N-{6,13-Dichlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-ylmethyl}-piperidin

Bei der chromatographischen Reinigung der vorstehenden Verbindung wird mit 15% Ausbeute die Titelverbindung als amorphes Nebenprodukt eluiert.

## Beispiel 14

N-{6,13-Dichlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-ylmethyl}-pyrrolidin

In analoger Weise wie in Beispiel 9 beschrieben erhält man die Titelverbindung als Öl mit 28% Ausbeute durch Reduktion der aus {3,10-Dichlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl}-carbonylchlorid und Pyrrolidin erhältlichen Carbonylamino-Verbindung.

## Beispiel 15

N-{3,10-Dichlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-ylmethyl}-morpholin

In analoger Weise wie in Beispiel 9 beschrieben erhält man die Titelverbindung vom Schmp. 175–177°C mit 41% Ausbeute durch Reduktion der aus {3,10-Dichlortetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl}-carbonylchlorid und Morpholin erhältlichen Carbonylamino-Verbindung.

## Beispiel 16

1-{3,10-Dichlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-ylmethyl}-4-dimethylamino-piperidin-hydrochlorid

In analoger Weise wie in Beispiel 9 beschrieben erhält man die Titelverbindung vom Schmp. 295°C (Z) mit 70% Ausbeute durch Reduktion der aus {3,10-Dichlortetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl}-carbonylchlorid und 4-Dimethylamino-piperidin erhältlichen Carbonylamino-Verbindung und anschließende Fällung des Hydrochlorids.

## Beispiel 17

{3,10-Dichlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-ylmethyl}-trimethylammonium-iodid

Eine Mischung aus 0.5 g (1.5 mmol) der Verbindung des Beispiels 11, 10 ml Aceton und 0.47 ml (7.5 mmol) Methyl-iodid wird 8 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend der Niederschlag abfiltriert. Es verbleiben 0.5 g (70% d. Th.) Titelverbindung vom Schmp. 172–175°C.

## Beispiel 18

N-{3,10-Dichlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-ylmethyl}-N-methyl-piperidinium-iodid

In analoger Weise wie in Beispiel 17 beschrieben erhält man aus der Verbindung des Beispiels 12 und Methyl-iodid in 43% Ausbeute die Titelverbindung vom Schmp. 254–256°C.

## Beispiel 19

N-Hydroxy-{3,10-dichlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl}-carboximidamid

Eine Mischung aus 8.25 g (25 mmol) {3, 10-Dichlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl}-carbonitril (Tetrahedron 28, 1435 (1972)), 5.3 g Natriumcarbonat, 7.0 g Hydroxylamin-hydrochlorid, 100 ml Ethanol und 25 ml Wasser wird 20 h zum Rückfluß erhitzt. Man filtriert und chromatographiert den Niederschlag an Kieselgel. Mit Ethylacetat isoliert man 0.75 g (9% d. Th.) der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 203–205°C.

Als Nebenprodukt kann das isomere N-Hydroxy-{6,13-dichlortetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl}-carboximidamid nachgewiesen werden.

## Beispiel 20

2-{3,10-Dichlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-ylmethyl-amino}-4,5-dihydro-1H-imidazol

Eine Mischung aus 4.55 g (15 mmol) {3,10-Dichlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl}-amin, hergestellt aus dem in Beispiel 19 verwendeten Nitril durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid, und 3.36 g (17 mmol) 2-Methylsulfanyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-hydrobromid wird bei 15 mbar 30 min auf 160°C und 10 min auf 180°C erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzt man mit Aceton, filtriert und kristallisiert den Niederschlag aus Ethanol um. Man isoliert 5.0 g (73% d. Th.) Titelverbindung vom Schmp. 194–195°C.

## Beispiel 21

2-{Tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methylamino}-4,5-dihydro-1H-imidazol

In analoger Weise wie in Beispiel 20 beschrieben erhält man aus {Tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl}-amin mit 57% d. Th. die Titelverbindung vom Schmp. 160–162°C.

## Beispiel 22

N-{3,10-Dichlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-ylmethyl}-guanidin

In analoger Weise wie in Beispiel 2 beschrieben erhält man aus {3,10-Dichlortetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl}-amin mit 58% Ausbeute die Titelverbindung vom Schmp. 211–213°C.

## Beispiel 23

2-{6,10-Dichlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-ylmethyl-amino}-4,5-dihydro-1H-imidazol-hydrobromid

In analoger Weise wie in Beispiel 20 beschrieben erhält man aus {6,10-Dichlortetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl}-amin, erhältlich durch Reduktion des entsprechenden Nitrils, mit 28% d. Th. die Titelverbindung vom Schmp. 155–158°C (Z).

## Beispiel 24

N-{6,10-Dichlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-ylmethyl}-guanidin-hydrobromid

In analoger Weise wie in Beispiel 2 beschrieben erhält man aus {6,10-Dichlortetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl}-amin mit 24% d. Th. die Titelverbindung vom Schmp. 93–95°C (Z).

## Beispiel 25

N-{6-Chlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-ylmethyl}-guanidin-hydrobromid

In analoger Weise wie in Beispiel 22 beschrieben erhält man aus {6-Chlortetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl}-amin mit 32% d. Th. die Titelverbindung vom Schmp. 151–153°C (Z).

## Beispiel 26

5,10-Dichlor-3a,4,9,9a-tetrahydro-4,9-o-benzobenz[f]isoindol

Zu einer Suspension von 5.1 g (134 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 45 ml Diethylether tropft man eine Lösung von 23.0 g (67 mmol) 5,10-Dichlor-3a,4,9,9a-tetrahydro-4,9-o-benzobenz[f]isoindol-1,3-dion in 290 ml Tetrahydrofuran, erwärmt anschließend 8 h zum Rückfluß, zersetzt mit Kochsalzlösung, engt die organische Phase ein und reinigt den Rückstand durch Überführung in das Hydrochlorid und anschließendes Freisetzen der Base. Man isoliert 11.0 g (52% d. Th.) Titelverbindung vom Schmp. 126–130°C.

Das als Ausgangsstoff verwendete 5,10-Dichlor-3a,4,9,9a-tetrahydro-4,9-o-benzobenz[f]isoindol-1,3-dion kann wie folgt erhalten werden:

In eine Mischung aus 370 ml Chloroform und 370 ml verflüssigtem Ammoniak trägt man 83 g (0.24 mol) 5,10-Dichlor-3a,4,9,9a-tetrahydro-4,9-o-benzobenz[f]isobenzofuran-1,3-dion (Bull. Soc. Chim. France 1973, 190) ein, rührt 3 h nach, filtriert, nimmt den Niederschlag in reichlich Wasser auf, erhitzt zum Sieden, filtriert und säuert das Filtrat an. Es fallen 77 g (88% d. Th.) 3, 10-Dichlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15,16-dicarbon-säuremonoamid vom Schmp. 274–276°C aus.

27.5 g des vorstehend beschriebenen Amids werden in 400 ml Xylol 30 min am Wasserabscheider zum Rückfluß erhitzt. Der beim Abkühlen entstehende Niederschlag wird abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Man erhält 23.5 g (90% d. Th.) 5,10-Dichlor-3a,4,9,9a-tetrahydro-4,9-o-benzobenz[f]isoindol-1,3-dion vom Schmp. 279–281°C.

## Beispiel 27

## 5,10-Dichlor-2-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-3a,4,9,9a-tetrahydro-4,9-o-benzenobenz[f]isoindol

5 In analoger Weise wie in Beispiel 20 beschrieben erhält man aus 5,10-Dichlor-3a,4,9,9a-tetrahydro-4,9-o-benzenobenz[f]isoindol und 2-Methylsulfonyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-hydrobromid mit 41% Ausbeute die Titelverbindung vom Schmp. 325–326°C.

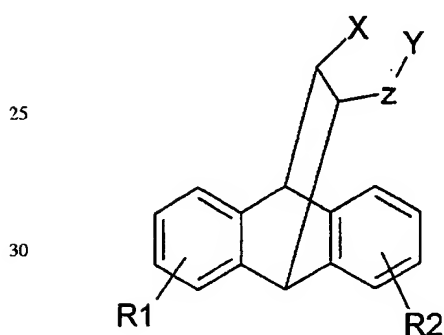
## Beispiel 28

## 5,10-Dichlor-3a,4,9,9a-tetrahydro-4,9-o-benzeno-benz[f]isoindol-2-yl-carboximidamid

10 In analoger Weise wie in Beispiel 2 beschrieben erhält man aus 5,10-Dichlor-3a,4,9,9a-tetrahydro-4,9-o-benzenobenz[f]isoindol und S-Methyl-isothioharnstoff-hydrobromid in 27% Ausbeute die Titelverbindung vom Schmp. 236–238°C.

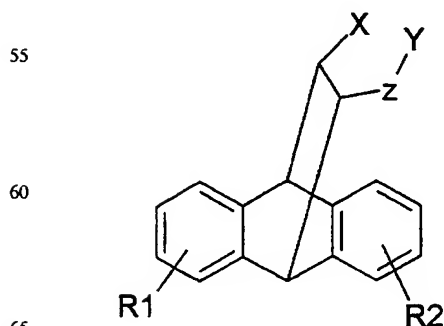
## Patentansprüche

20 1. Verwendung von Tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexacnderivaten der allgemeinen Formel I



(I),

in welcher  
 R1 und R2 gleich oder verschieden Wasserstoff oder ein Halogenatom,  
 X Wasserstoff und  
 Y eine Gruppe-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> oder eine Gruppe-N<sup>+</sup>CH<sub>3</sub>R<sub>3</sub>R<sub>4</sub> bedeuten oder  
 40 X und Y gemeinsam eine Gruppe >CH<sub>2</sub>-NR<sub>5</sub> bilden und  
 Z für eine >CH<sub>2</sub>-Gruppe oder für eine >C=NH-Gruppe steht, wobei  
 R<sub>3</sub> Wasserstoff, eine niedere Alkylgruppe und  
 R<sub>4</sub> Hydroxyl, Carbamoyl, Amidino, Heteroaryl, N-Aralkylheteroaryl oder eine niedere Alkylgruppe bedeuten oder  
 R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring bilden, der  
 45 gegebenenfalls durch ein weiteres Heteroatom unterbrochen sein kann und der gegebenenfalls ein oder mehrfach  
 substituiert sein kann,  
 R<sub>5</sub> für Wasserstoff, eine Amidinogruppe oder einen gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome unterbro-  
 chenen Heterocyclus steht,  
 zur Herstellung von Arzneimitteln mit Phospholipase-inhibierender Wirkung, sowie deren physiologisch verträgli-  
 50 che Salze, Ester, optisch aktive Formen, Racemate sowie Derivate, die in vivo zu Verbindungen der allgemeinen  
 Formel I metabolisiert werden können.  
 2. Verbindungen der allgemeinen Formel I



(I),

in welcher  
 R1 und R2 gleich oder verschieden Wasserstoff oder ein Halogenatom,



X Wasserstoff und

Y eine Gruppe-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> oder eine Gruppe-N<sup>+</sup>CH<sub>3</sub>R<sub>3</sub>R<sub>4</sub> bedeuten oder

X und Y gemeinsam eine Gruppe >CH<sub>2</sub>-NR<sub>5</sub> bilden und

Z für eine >CH<sub>2</sub>-Gruppe oder für eine >C=NH-Gruppe steht, wobei

R<sub>3</sub> Wasserstoff, eine niedere Alkylgruppe und

5

R<sub>4</sub> Hydroxyl, Carbamoyl, Amidino, Heteroaryl, N-Aralkylheteroaryl oder eine niedere Alkylgruppe bedeuten oder R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring bilden, der gegebenenfalls durch ein weiteres Heteroatom unterbrochen sein kann und der gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert sein kann,

R<sub>5</sub> für Wasserstoff- eine Amidinogruppe oder einen gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome unterbrochenen Heterocyclus steht,

10

mit der Maßgabe, daß wenn R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> gleichzeitig Wasserstoff bedeuten

(a) R<sub>4</sub> nicht eine niedere Alkylgruppe bedeutet oder

(b) R<sub>5</sub> nicht Wasserstoff bedeutet oder

(c) R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> gemeinsam nicht einen unsubstituierten Piperidinring oder Morpholinring bilden

15

sowie deren physiologisch verträgliche Salze, Ester, optisch aktive Formen, Racemate sowie Derivate, die in vivo zu Verbindungen der allgemeinen Formel I metabolisiert werden können.

3. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 2 neben üblichen Träger- und Hilfsstoffen.

4. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 2 zur Herstellung von Arzneimitteln mit Phospholipase-inhibierender Wirkung.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -